Aus der Medizinischen Klinik Heidelberg
Dir. Prof. Siebeck

Die Wirkung des Ephedrin auf den Ablauf der Urannephritis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

Ilse Sachs

aus Frankfurt a. M.

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn Akt.-Ges., Braunschweig

1934

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor R. Staehelin

Promotion: 30. Juni 1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie“,
Band 176, Heft 2/3, 1934

Aus der medizinischen Universitätsklinik Heidelberg (Direktor Prof. Siebeck).

Die Wirkung des Ephedrin auf den Ablauf der Urannephritis.

Von

Ilse Sachs.

Eingegangen am 19. VI. 1934.

In der Diskussion über die Pathogenese der Nephritis steht nach wie vor die Frage der Beteiligung des Gefäßapparates im Vordergrund. Es ist im besonderen noch Gegenstand der Forschung, wie weit bei der Entwicklung der Nierenveränderungen selbst spastische Gefäßprozesse beteiligt sind: Volhard spricht derartigen Prozessen eine maßgebliche Beteiligung auch an dem anatomischen Bild der Nierenveränderungen zu.

Wegen der Unmöglichkeit, eine derartige Theorie am Menschen nachzuprüfen, erschien es von jeher wünschenswert, diese Frage auch tierexperimentell anzugehen. Freilich bestehen hier die größten Schwierigkeiten.

Von den beiden Wegen, die möglich erscheinen, wählten Wiesel und Hess[1] den einer Kombination von Nierengiften mit Adrenalin. Sie gingen von dem Gedanken aus, daß durch die Gefäßkontraktion eine längere Verweildauer des Giftes — vorwiegend verwandten sie Uran — in den Nieren bewirkt werden könnte. Und sie fanden in der Tat in einer Reihe ihrer Versuche eine Verstärkung der Giftwirkung des Urans, wenn es mit Adrenalin kombiniert gegeben wurde, kontrolliert nach dem Harnbefund und nach dem anatomischen Bild der Nieren. Wie schwer jedoch die Beurteilung derartiger Versuche ist, geht daraus hervor, daß dieselben Autoren[2] in einzelnen Versuchsreihen eine Besserung der klinischen Zeichen der Uranvergiftung durch Adrenalin beobachten konnten, die sie in diesem Falle auf eine verbesserte Durchblutung des Nierenparenchyms bezogen. Derartige Unterschiede sind wohl infolge der Schwierigkeit der Dosierung, auch infolge des raschen Abklingens der Adrenalinwirkung erklärlich.

Nun besitzen wir im Ephedrin eine Droge, die eine starke vasokonstriktorische Wirkung ausübt, und die zudem den Vorzug der peroralen Wirksamkeit und eines protahierten Verlaufs der Wirkung besitzt. Aus diesem Grunde schien es wünschenswert, die Wirkung des Ephedrins auf den Ablauf der Uranvergiftung näher zu untersuchen.

Auf die allgemeine Problematik, unter der alle derartigen Versuche stehen, braucht hier nicht näher eingegangen zu werden; es ist bekannt und in der Literatur vielfach niedergelegt, daß die Reproduktion des für den Menschen typischen Bildes der akuten Nephritis bisher noch nicht gelungen ist und daß alle Untersuchungen über die experimentelle Nephritis bislang lediglich die Bedeutung eines Hinweises besitzen[3].

Den vorliegenden Untersuchungen sind im Jahre 1928 unveröffentlichte Versuche von Herrn Dr. H. Marx, dem ich die Anregung zu dieser

[1] Wiesel u. Hess: Z. f. exper. Path. u. Ther. **17**. — [2] L. Hess u. Wiesel: Wien. klin. Wschr. **1913**, Nr. 9. — [3] W. Roth u. K. Bloss: Virchows Arch. **238** (1932).

Arbeit verdanke, im Laboratorium der Mayo-Clinic (Rochester Minnesota) vorangegangen. Es wurden damals ausschließlich Hunde verwandt. Den Tieren wurden wechselnde Mengen Uranylnitrat subcutan gegeben. 4 Tiere wurden mit Uran allein, 5 mit Uran in Kombination mit Ephedrin (Lilly) behandelt. Dabei wurde das Ephedrin am Tage vor der ersten Urangabe, am selben und am folgenden Tage gegeben. Die Tabelle 1

Tabelle 1.

Hund Nr.	Gewicht in kg	Uran in mg pro kg	Ephedrin Lilly in mg	Rest-N in mg%	Tod nach Tagen
1	16,5	2,4	—	40	überlebt
2	17,5	3,4	—	34	„
3	12,5	2,0	—	36	„
4	18,0	3,6	—	49	„
5	21,9	1,3	450	501	21
6	16,3	1,8	300	194	11
7	10,7	1,1	300	78	5
8	14,1	0,4	150	221	2
9	12,0	0,2	300	71	überlebt

zeigt zusammenfassend das Ergebnis dieser Versuche. Die mit Uran allein behandelten Tiere überlebten sämtlich. Sie zeigten 10 Tage nach der ersten Urangabe einen normalen oder mäßig erhöhten Reststickstoff. Hingegen gingen die kombiniert mit Ephedrin und Uran behandelten Tiere mit Ausnahme des Tieres, das die kleinste Dosis bekommen hatte, innerhalb von 2—21 Tagen zugrunde. Sie boten das Bild der schweren Urämie. Der Reststickstoff in dem kurz vor dem Tod entnommenen Blute zeigte enorme Steigerungen. Sämtliche behandelten Tiere zeigten eine deutliche Eiweißausscheidung; darin bestand kein deutlicher Unterschied zwischen den mit Uran allein und gemeinsam mit Ephedrin behandelten Tieren. Die anatomische Untersuchung der Nieren der eingegangenen Tiere ergab vorwiegend ausgedehnte Veränderungen des tubulären Apparates. Es bestanden nur geringe Veränderungen der Glomeruli. Insbesondere war ein besonderer Kernreichtum der Glomeruli nicht zu erkennen. Diese Versuche, die also eine enorme Steigerung der toxischen Wirkung des Urans durch Ephedrin ergaben, wurden damals aus äußeren Gründen abgebrochen.

Die Versuche wurden jetzt an der Heidelberger Klinik wieder aufgenommen; dabei ist es, um das Resultat vorweg zu nehmen, nicht gelungen, diese eindeutige Wirkung des Ephedrins auf den Ablauf der Uranvergiftung der Tiere zu beobachten. Zur Erklärung des Unterschiedes zwischen den damaligen und den jetzigen Ergebnissen muß wohl in erster Linie an Unterschiede im Tiermaterial gedacht werden. (Bei den in Rochester verwandten Hunden handelte es sich vorwiegend um mischrassige Tiere, die aus den Großstädten Minneapolis und Chicago stammten.) Differenzen in der Wirksamkeit der verwandten Drogen sind weniger wahrscheinlich, da es

sich um kristallinische, seit Jahren im Handel befindliche Produkte handelt. Die Firma Lilly teilte auf Anfrage mit, daß von den 1928 und jetzt gelieferten Proben keine Unterschiede bekannt und zu erwarten sind.

Die jetzige Versuchsreihe begann mit Kontrollversuchen, in denen Ephedrin allein gegeben wurde. Die Dosen waren die gleichen, wie sie später in den kombinierten Versuchen verwandt wurden, und betrugen für Kaninchen 2 · 50—4 · 150 mg pro Versuch, für Meerschweinchen 1 · 50 mg pro Versuch, für Hunde 3 · 150—6 · 150 mg pro Versuch.

Es war bei dieser Dosierung bei den Hunden keine nennenswerte Wirkung der Droge zu bemerken. Bei einzelnen Kaninchen traten vorübergehend Erythrocyten im Harn auf.

In einer weiteren Kontrollreihe gaben wir nun Uranylnitrat allein, und zwar wurde Uranylnitrat in Dosen bei Kaninchen von 2,5—18 mg pro kg, bei Meerschweinchen von 8—110 mg pro kg, bei Hunden von 1,1—5 mg pro kg teils subcutan, teils intravenös gespritzt. Dabei ergab sich die in der Literatur schon wiederholt niedergelegte Tatsache, daß die Reaktion der Tiere, auch gleicher Rasse und gleichen Gewichtes, außerordentlich wechselnd ist. Als Beispiel führen wir an, daß in einer Serie ein Kaninchen nach einer subcutanen Injektion von 2 mg Uranylnitrat pro kg am dritten Tage starb, während ein anderes Tier der gleichen Serie nach einer Dosis von 35 mg pro kg erst nach 60 Tagen einging. Wenn es sich in diesem letzten Falle auch um eine ungewöhnlich hohe Toleranz handelt, so muß doch stets mit der Möglichkeit solcher Ausnahmen gerechnet werden. Hieraus ergibt sich auch mit Nachdruck die Forderung, daß genügend große Reihen von Tieren genügend lange beobachtet werden müssen. Als besonders wichtig stellte sich im Verlaufe der Versuche heraus, daß die Tiere konstant ernährt werden müssen. Auch besteht ein deutlicher Unterschied, ob die Tiere vorwiegend mit Kohlehydratkost oder vorwiegend mit Fleischkost gehalten wurden. Wir haben deshalb bei den meisten Hunden eine konstante Ernährung durchgeführt. Bei denjenigen Tieren, bei denen wir mehrere Versuche angestellt haben, wurden genügend lange Pausen eingeschaltet, bis die Wirkung des ersten Versuches abgeklungen erschien. Trotzdem ist natürlich anzunehmen, daß ein Tier auf wiederholte Vergiftungsversuche mit Uran anders reagiert als auf eine einmalige Vergiftung, wie es auch in der Literatur beschrieben ist[4]. Auch ist a priori wahrscheinlich, daß ein kombinierter Versuch mit Uran und Ephedrin bei einem Tiere, das vorher Uran bekam, anders verläuft als bei einem unvorbehandelten Tiere. Bei den vorliegenden Versuchen wurden jedoch deutlich greifbare Unterschiede dieser Art nicht gefunden. Daran mögen die im ganzen geringfügigen Ausschläge bei den Versuchsserien schuld sein.

Für die eigentlichen Hauptversuche wurden insgesamt 7 Hunde, 40 Meerschweinchen und 40 Kaninchen verwandt. Die Beobachtung erstreckte sich auf eine Zeit von 7 Monaten.

[4] Mc. Nider: J. of exper. Med. **99** (1929).

1. Versuche an Hunden (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Uran in mg pro kg	Ephetonin (a) bzw. Ephedrin (b) in mg	Rest-N in mg%		Gesamt-N in mg%		Xanthoprotein E		Albumen im Harn ‰
			vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	
1	—	450 (b) per os	32	24	1080	1080	34	35	0
2	—	400 (a) s.	33	32	1070	1240	26	38	0
3	—	450 (a) s.	32	28	1160	1100	30	28	Spur
4	—	750 (b) s.	40	44	1080	1220	26	28	0
5	1,1	—	36	30	1240	1260	22	27	7,5
6	1,3	—	34	38	1140	1200	28	33	—
7	1,6	—	45	50	1320	1280	35	32	—
8	2,0	—	28	52	1200	1280	45	50	14
9	2,1	—	40	59	1200	1000	28	40	11
10	2,1	—	40	50	1180	1240	22	42	5
11	2,4	—	34	35	1120	1280	34	40	0,45
12	2,8	—	32	37	1120	1300	32	34	2,5
13	5,0	—	30	212	1100	1460	30	70	0,85
14	1,1	450 (b) per os	52	48	1160	1500	35	38	5
15	1,1	450 (a) s.	44	82	1080	1600	26	44	1,5
16	1,1	450 (b) s.	44	62	1320	1400	30	30	—
17	1,3	450 (b) per os	24	58	1080	1320	35	43	5
18	1,3	750 (b) s.	42	56	1120	1360	31	30	5,5
19	1,3	450 (b) s.	36	82	1120	1320	26	35	4
20	1,3	450 (Lilly) s.	30	38	1220	1440	26	34	0,8
21	1,6	450 (Lilly) s.	42	42	1320	1480	25	40	0,3
22	2,0	600 (b) s.	30	62	1200	1360	32	45	1,3
23	2,4	900 (Lilly) s.	30	44	1200	1320	31	40	1,5
24	2,8	900 (Lilly) s.	27	36	1180	1260	33	35	0,3
25	6,0	900 (a) s.	30	364	1240	1360	22	120	—

s. = subcutan.

Bei insgesamt 25 Versuchen an 7 Hunden ergab sich folgendes: Bei einer Menge von 1,1—5 mg pro kg Uran allein stieg der Rest-N um durchschnittlich 27 mg an. In der Vergleichsreihe, in der Tiere bei der gleichen Urandosis 450—900 mg Ephedrin dazu bekommen hatten, betrug die durchschnittliche Rest-N-Steigerung 47,9 mg. Zwischen den Tieren, die Ephedrin per os und denen, die es subcutan bekommen hatten, war kein Unterschied zu erkennen. Die Steigerung der Xanthoproteinwerte betrug bei der reinen Uranvergiftung durchschnittlich 11,2 Einheiten, bei der kombinierten Behandlung mit Ephedrin 15,1 Einheiten. Hingegen war die Albuminurie der Tiere mit Uran allein deutlich stärker (4,6‰ im Durchschnitt) als bei den mit Uran und Ephedrin behandelten Tieren (2,4‰ im Durchschnitt). Das Auftreten von Erythrocyten im Harn

wurde bei den beiden Versuchsserien gleich häufig beobachtet. Es ist hierbei stets zu berücksichtigen, daß bei der Mehrzahl der Versuche die einfache Uranvergiftung der kombinierten Behandlung vorausging.

Von Interesse scheint noch, daß der Gesamtstickstoff des Plasmas bei den Versuchen regelmäßig anstieg, und zwar war die Steigerung wesentlich größer, als daß sie durch die Erhöhung des nicht koaguablen Stickstoffs allein erklärt werden könnte. Es handelt sich dabei wohl vorwiegend um Wasserverluste des Plasmas, da bei erhöhtem Abbau von Körpereiweiß, der bei einer solchen Vergiftung durchaus möglich ist, in erster Linie eine Erhöhung des nicht koaguablen Stickstoffs zu erwarten ist. Die Steigerung des Gesamt-N im Plasma betrug bei der Serie der einfachen Urantiere durchschnittlich 100 mg, bei der kombiniert mit Ephedrin behandelten Serie hingegen 180 mg. Dabei waren die Ausgangswerte des Gesamt-N der Tiere in beiden Versuchsreihen praktisch übereinstimmend.

Bei 2 Hunden haben wir den Versuch derart modifiziert, daß wir der histologischen Kontrolle wegen am dritten Tag bei Hund Nr. 1 nach der Vergiftung mit Uran (2 mg pro kg) allein, bei Hund Nr. 2 nach der kombinierten Behandlung mit Uran (2 mg pro kg) und Ephedrin (4 · 150 mg) eine Niere exstirpierten. Die histologische Untersuchung[5] ergab eine viel stärkere Veränderung bei dem kombiniert behandelten Tier. Der anatomische Befund war folgender:

Hund I, Niere a: mäßige bis geringe Nephrose. Glomeruli blutreich. Oxydase: wenig Leukocyten. Fettfärbung: starke Verfettung der Übergangsteile.

Hund II, Niere a: mittelstarke Nephrose der Übergangsabschnitte. Niere blutreich, Glomeruli auch zellreich. Oxydase: 6—10 Leukocyten im Glomerulus. Im Zwischengewebe der Rinde Infiltration, zum Teil mit reichlich Leukocyten. Am einzelnen Glomerulus Zerstörung, Quellung, auch Ersatz durch Transsudat. In den Gefäßen in der Nähe der Glomeruli hyaline Thrombose. Fettfärbung: mittelstarke-geringe Fettablagerung in den Übergangsabschnitten.

Die Absicht, die chronischen Veränderungen nach längerer Zeit an der verbleibenden Niere zu untersuchen, wurde dadurch vereitelt, daß beide Tiere am dritten bzw. vierten Tage nach der Operation unter den Zeichen der Urämie mit steilem Anstieg des Rest-N zugrunde gingen. Der anatomische Befund der beiden verbliebenen Nieren lautete:

Hund I, Niere b: etwas stärkere Nephrose der Übergangsteile. Glomeruli blutarm, Schlingen zum Teil verklumpt und kernreich. Oxydase: durchschnittlich 12—15 Leukocyten im Glomerulus, jedenfalls erheblich mehr als in Niere a. Fettfärbung: Verfettung erheblich stärker als in Niere a.

Hund II, Niere b: schwerste Nephrose, viel stärker als in Niere a. Auch stärkere Hypertrophie sowie Verquellung des Zwischengewebes. Glomerulus nicht sonderlich verändert, Kapselraum meist verstrichen, starke Blutfüllung der Schlingen. Oxydase: 6—10 Leukocyten, sonst keine Veränderungen. Fettfärbung: stärkere Fettablagerung als bei Niere a. An einer Stelle Halbmondwucherung des parietalen Glomerulusblattes. Vielfach Segmentierung der Glomeruli.

[5] Die histologischen Untersuchungen wurden von Dr. W. Pagel ausgeführt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle danken möchte.

2. Versuche mit Meerschweinchen.

Es wurden zwei Serien mit je 20 Tieren angesetzt. In der ersten Serie bekamen 10 Tiere Uran allein in Dosen von 8—100 mg pro kg. Hiervon überlebten 4 Tiere, die anderen starben nach 4—24 Tagen. 10 andere Tiere bekamen gleichzeitig bei derselben Urandosis 50 mg Ephedrin in Form des Ephetonin subcutan injiziert. Von dieser Serie überlebten 2 Tiere, die anderen starben zwischen dem 2. und 19. Tag. Die histologische Untersuchung der Nieren ließ keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen.

Deutlichere Unterschiede waren in einer zweiten Serie von wiederum 20 Tieren festzustellen.

Die ersten 10 Meerschweinchen bekamen Uran allein (20—70 mg pro kg). Diese Tiere starben sämtlich am 4.—6. Tag. Die durchschnittliche Lebensdauer der Tiere betrug 5 Tage. Die histologische Untersuchung ergab vorwiegend das Bild der Tubularnephrose, nur bei 2 Tieren waren geringe Veränderungen an den Glomeruli zu erkennen.

Hingegen waren in der Vergleichsreihe (10 Tiere, die gleichzeitig 50 mg Ephedrin bekommen hatten) bei 8 Tieren deutliche Veränderungen der Glomeruli, zum Teil sehr ausgeprägter Art, zu erkennen. Die Glomeruli erwiesen sich als sehr blut- und kernreich, die Oxydasereaktion ließ 8—10 Leukocyten im Glomerulus erkennen, die Glomerulusschlingen waren zum Teil verklumpt. Die nephrotischen Veränderungen an den Tubuli waren nicht wesentlich stärker ausgeprägt als in der Vergleichsserie mit Uran allein.

3. Versuche mit Kaninchen (Tabelle 3).

Grundsätzlich ähnliche Ergebnisse zeigten die Versuche mit Kaninchen. Auch hier ergaben einzelne Versuchsreihen ein praktisch negatives Ergebnis, d. h. die durchschnittliche Lebensdauer der mit Uran allein behandelten Tiere war die gleiche wie bei den kombiniert mit Ephedrin behandelten Tieren. Auch zwischen den Tieren, welche Uran intravenös bekamen und denen, die es subcutan erhielten, waren deutliche Unterschiede nicht festzustellen; ebenso war es bedeutungslos, ob das Ephedrin subcutan oder intravenös gegeben wurde. In einzelnen Versuchsreihen war jedoch auch hier ein greifbarer Unterschied in der Lebensdauer zwischen den kombiniert und einfach behandelten Tieren festzustellen. Die Tabelle 3 zeigt, wie von einer Versuchsserie die mit Uran allein behandelten Tiere nach 8—24 Tagen zugrunde gingen, während die Tiere der Vergleichsreihe mit Uran und Ephedrin, trotzdem sie mit kleineren Urandosen behandelt waren, am 2.—11. Tage starben, wobei ein Tier dieser Gruppe überlebte. In dieser Versuchsserie fanden sich weiterhin bei den Ephedrintieren im Harn mäßig-reichlich-viele Erythrocyten, die bei den Urantieren fehlten oder nur vereinzelt zu finden waren. In der Stärke der Albuminurie war kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Reihen zu erkennen. Histologisch fand

sich in einigen Fällen eine Verstärkung der Glomerulusveränderungen in Form plumper Hyalinisierungen der Schlingen, sowie eine Vermehrung der Leukocytenzahl innerhalb der Haargefäße des Knäuels, Bilder, wie wir sie bei der einfachen Uranvergiftung vermißten.

Tabelle 3.

Kaninchen Nr.	Uran in mg pro kg	Ephetonin bzw. Ephedrin in mg	Tod am
1	10 s.	—	23. Tage
2	10 s.	—	24. „
3	10 s.	—	10. „
4	16 i. v.	—	8. „
5	14 i. v.	—	8. „
6	18 i. v.	—	18. „
7	7,5 s.	200 Ephetonin s.	überlebt
8	7,5 s.	200 „ s.	11. Tage
9	2,5 s.	100 „ s.	2. „
10	6 i. v.	450 s. + i. v.	3. „
11	7 i. v.	450 s. + i. v.	3. „
12	8 i. v.	450 s. + i. v.	3. „
13	9 i. v.	150 s. + i. v.	2. „

s. = subcutan, i. v. = intravenös.

Der Mechanismus der Ephedrinwirkung bei den mit Uran vergifteten Tieren läßt sich nach diesen Versuchen nicht mit Sicherheit erkennen. Es ist an die Möglichkeit einer Steigerung der Toxizität des Urans infolge von chemischen Reaktionen zu denken. Mehr Wahrscheinlichkeit dürfte freilich die Annahme besitzen, daß die durch das Ephedrin bewirkte Gefäßkontraktion die Bedingung zur Heilung des Uranschadens verschlechtert und so zu einer Steigerung der Uranschädigung führt.

Zusammenfassend ergibt sich, daß sich in einem Teil der Versuchsserien bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden eine deutliche Wirkung des Ephedrin auf den Ablauf der Uranvergiftung erkennen ließ. Die Wirkung war kenntlich an den Harnveränderungen, an dem Verhalten von Rest-N und Xanthoproteinreaktion und an der Lebensdauer der Tiere.

In anderen Versuchsreihen ließ sich eine deutliche Wirkung nicht erkennen, wie denn überhaupt der Verlauf der Uranvergiftung außerordentlich wechselvoll erscheint. Eine sichere Gesetzmäßigkeit über den Zusammenhang zwischen der Ernährungsweise der Tiere, der Dosis des Uran, der zeitlichen Einteilung der Vergiftungsversuche, der Applikationsweise des Giftes mit dem klinischen Verlauf der Vergiftung sowohl, als auch dem anatomischen Bild der Nieren, wurde in zahlreichen Versuchen vermißt.

Printed in Germany